

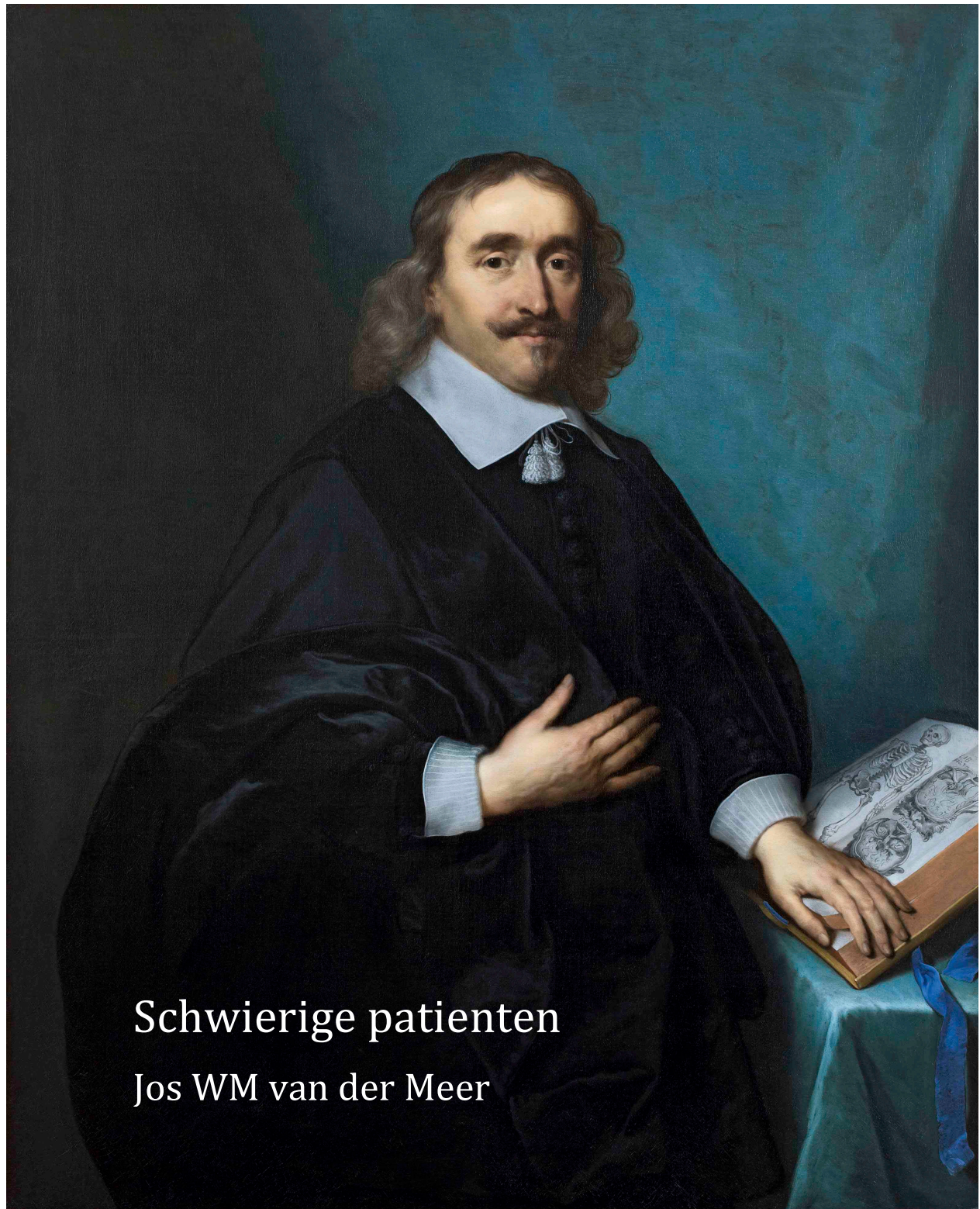
## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/98634>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.



Schwierige patienten

Jos WM van der Meer

Herr Rektor magnificus, meine Damen und Herren,

Vor langer Zeit lebte in Nijmegen ein berühmter Pestarzt. Sein Name war Ysbrand van Diemberbroeck. So begann ich am 3. November 1989 meine Antrittsrede an dieser Universität.

Auch diese Abschiedsrede möchte ich mit Van Diemberbroeck beginnen.

Seit kurzem verfügen wir im Museum Het Valkhof, unter anderem dank finanzieller Beiträge von Professoren unseres UMC (Universitätsklinik), über ein prächtiges Porträt von Van Diemberbroeck, gemalt von Cornelis Jonson van Ceulen (siehe Titelseite).

Van Diemberbroeck wurde 1609 geboren und studierte Philosophie und Medizin in Leiden. Im Jahr 1635 ließ er sich in Nijmegen nieder, wo er innerhalb eines Jahres mit einer immensen Pestepidemie konfrontiert wurde. Eine maximale Konfrontation mit schwierigen Patienten: keine effektive Behandlung und 80% Sterblichkeit. Er erweist sich als leidenschaftlicher klinischer Forscher, beobachtet genau und beschreibt seine Befunde bei 120 Patienten in seinem berühmten Tractatus de peste.

Mit seinen klinischen Beobachtungen ist er seiner Zeit weit voraus. Boerhaave, die Ikone der modernen bedside medicine, wird erst gut dreißig Jahre später geboren.

Van Diemberbroeck beschreibt Behandlungen, die wir heute ohne weiteres als unwirksam betrachten. Diese experience-based medicine ist auch heute noch das Glatteis der Medizin. So wie mich einer meiner Lehrmeister, der 2004 verstorbene illustere klinische Pharmakologe Herman Mattie lehrte: 'We make the same mistake a thousand times and call it clinical experience'. Tatsächlich, auch bei Patienten, die nicht einmal als schwierig zu kennzeichnen sind, stützen wir uns mangels Beweisen für das richtige Verfahren häufig auf klinische Erfahrung. Wir müssen also kritisch bleiben: Am I making the same mistake again?

Da wo es um schwierige Patienten, Patienten, die den Arzt vor ein schwieriges Problem stellen, geht, fehlt oft ein Beweis für sinnvolles Handeln. Wenn die Lösung durch wissenschaftlichen Beweis unterstützt wird, ist das Problem wesentlich weniger schwierig. Das bedeutet nicht, dass evidence-based medicine einfach ist.

In den vergangenen Jahren wurden viele schwierige Patienten an mich überwiesen, die uns an die Grenzen unseres Wissens brachten. Meine Poliklinik wurde, respektlos ausgedrückt, ein Raritätenkabinett, und gerade dadurch eine enorme Quelle der Inspiration. In dieser Abschiedsrede möchte ich Ihnen ein paar schwierige Patienten vorstellen.

Zunächst möchte ich etwas über das diagnostische Verfahren im Allgemeinen sagen. Es ist bekannt, dass die Aussicht auf eine Diagnose in einer Poliklinik der Inneren Medizin maximal 66% ist. Der heutige mündige Patient ohne Diagnose begnügt sich nicht damit. Er surft im Internet und besucht schließlich mit einer ziemlich kleinen Aussicht auf Erfolg eine universitäre Poliklinik wie die unsrige. Er ist dann ausgestattet mit ausführlicher Korrespondenz voriger Berater, DVD's mit Röntgenfotos und Informationen vom Internet. Der Internist im UMC, in der Regel angestellt an der Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin, wird diese Informationen durchforsten und dem Patienten bedeutend mehr Zeit widmen als seine Vorgänger auf der Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen. In der Regel hat dieser Internist die Erwartungen des Patienten ergründet, da das für die Zufriedenheit des Patienten wichtig ist. Die Suche verlangt viel von dem betreffenden Internisten einschließlich einer großen Zeitinvestierung. Ich habe dies bereits eher Akademisch Diagnostisch Proces (ADP) genannt. Obwohl der ADP als eine wunderbare Herausforderung betrachtet werden kann, hat er auch einige tragische Seiten:

- Die Aussicht, dass jetzt wohl eine Diagnose gestellt wird, ist klein.
- Der Arzt muss der Versuchung widerstehen, erneut allerlei Untersuchungen durchzuführen, von denen von vorneherein kaum eine Erklärung der Beschwerden erwartet werden kann.
- Wenn tatsächlich keine Diagnose gestellt wird, erfordert es viel Zeit und Geschicklichkeit seitens des Arztes, den Patienten davon zu durchdringen, dass weiteres Suchen nicht sinnvoll ist.
- Wenn das gegenwärtige Honorierungssystem nicht drastisch verändert wird, wird der Patient, bei dem ungeachtet aller Bemühungen keine Diagnose gestellt wird, in finanzieller Hinsicht wenig einbringen. ADP wird zu Unrecht nicht als zum akademischen Profil gehörend betrachtet und kommt deshalb nicht für den Akademischen Componenten. Und das, obwohl der ADP im Allgemeinen bedeutend mehr Zeit kostet und dem Internisten mehr Wissen und Können abverlangt als ein überwiesener Patient mit einer fertigen Diagnose.

Ich fühle mich unterstützt reichlich Zeit auf das zu verwenden, was der Patient uns zu erzählen hat. Ich habe mich bereits früher gefragt, warum sich der heutige Arzt so wenig Zeit für die Anamnese und die körperliche Untersuchung nimmt und warum das mit teuren zusätzlichen Untersuchungen kompensiert wird.

Van Diemerbroeck hatte keine Behandlung für diese ernste bakterielle Infektion, die Pest. Die Situation, dass es keine wirksame Behandlung gegen bakterielle Infektionen gab, bestand ungefähr bis vor 70 Jahren. Viele befürchten, dass unbehandelbare bakterielle Infektionen innerhalb absehbarer Zeit wieder an der Tagesordnung sein werden. Einst leicht zu behandelnde Patienten werden schwierige Patienten.

Ein 56-jähriger Mann wird eingeliefert wegen eines schweren Myokardinfarkts mit Herzversagen. Die Muskelchen, mit denen die Mitralklappe befestigt ist, sind Teil des Infarkts; eines der Muskelchen reißt dadurch ab. Deshalb wird eine Kunstklappe eingesetzt und postoperativ die Herzfunktion mit einer Ballonpumpe unterstützt. Am 11. Tag bekommt der Patient hohes Fieber. Blutkulturen zeigen eine berüchtigte Krankenhausbakterie, *Acinetobacter baumannii*, resistent gegen viele Antibiotika, auch gegen Rettungsmittel wie Ciprofloxacin und Carbapenems. Er wird mit Colistin und Daptomycin behandelt. Colistin ist ein altes Mittel, das wegen eingeschränkter Wirkung und Giftigkeit nicht mehr gebraucht wurde, das aber an einem zweiten Frühling begonnen ist, weil es eine Wirkung gegen resistente Bakterien hat. Daptomycin ist ein relativ neues Antibiotikum.

Der Patient ist fünf Tage später fieberfrei. Wieder fünf Tage später entwickelt er eine Blutvergiftung, eine ernste Infektion im Blut. Er bekommt teils andere Antibiotika (Colistin, Tigecyclin und Fosfomycin). In der Blutkultur wächst nun eine gegen alle Antibiotika resistente *Klebsiella*. Er stirbt drei Tage später.

Zu Ihrer Beruhigung, es geht hier um einen Patienten in Griechenland, der mir von Dr. Evangelos Giamarellos beschrieben wurde. Es wird nicht mehr lange dauern und wir sehen diese Patienten auch in den Niederlanden mehr und mehr. Wir haben also nicht nur eine finanzielle Eurokrise. Wie sind wir hier gelandet? Im vorigen Jahr publizierten wir mit einigen internationalen Experten einen warnenden Artikel in *The Lancet* mit dem Titel: *'Society's failure to protect a precious resource: antibiotics'*. Die Frage lautet also: Wo hat die Gesellschaft versagt? Die Antwort ist einfach: Wertvolle Antibiotika werden Menschen und Tieren zu oft, falsch, zu hoch dosiert und zu lange verabreicht und die Krankenhaushygiene reicht nicht aus. Hinzu kommt, dass in den kommenden Jahren keine neuen Antibiotika verfügbar sein werden, die etwas gegen die

multiresistenten Bakterien ausrichten können. Die pharmazeutische Industrie tut nichts. Nun unterscheiden wir uns in den Niederlanden (mit Skandinavien) günstig vom restlichen Europa, aber auch in den Niederlanden wächst die Resistenz. In NethMap, dem Jahresbericht der Stiftung Werkgroep Antibioticabeleid (swab) wurde vor dieser Entwicklung gewarnt. Diese Entwicklung ist die Folge des Selektionsdrucks von Antibiotika. Leider werden auch in unserem Land oftmals Antibiotika unnötig verschrieben.

Nicht nur die Sachkenntnisse der Verordner lassen zu wünschen übrig, auch deren Verhalten spielt eine Rolle.

Obwohl Hygiene in niederländischen Krankenhäusern im Vergleich zu anderen Ländern viel Beachtung findet, ist auch hier durch Disziplin noch viel zu gewinnen. Ungeachtet großer Anstrengungen von Organisationen wie der nationalen Arbeitsgruppe Infektionsprevention (wip) bleibt Krankenhaushygiene ein hartnäckiges Problem. Rezente Untersuchungen in niederländischen Krankenhäusern zeigten, dass medizinisches Personal die Hände in weniger als 20 Prozent der empfohlenen Situationen wuschen oder desinfizierten. Regeln zur Vermeidung von Infektionen nach Operationen werden bei den wenigsten Operationen befolgt. Im Hinblick auf die Sicherheit der Patienten ist das natürlich eine Schande.

Ein dritter Faktor, der zum Resistenz-Problem beiträgt, ist der Antibiotika-Verbrauch in der Landwirtschaft. Hier stehen die Niederlande sehr schlecht da mit dem höchsten Antibiotika-Verbrauch bei Tieren in Europa. Dieser Missstand hat nur beschränkt zu Aktionen geführt. Welche Maßnahmen müssen ergriffen werden?

1. Die Dringlichkeit des Resistenz-Problems muss jedem in Gesundheitsberufen Tätigen und Konsumenten deutlich gemacht werden.
2. Unnötigem Verschreiben von Antibiotika (wie bei Virusinfektionen, Bronchitis, Ohrenentzündung) müssen Schranken gesetzt werden. Die SWAB-Richtlinien müssen die Grundlage dazu bilden.
3. Was die Krankenhaushygiene betrifft, müssten wir uns für Null-Toleranz gegenüber Mitarbeitern entscheiden, die sich nicht an die Vereinbarungen halten. Dies erfordert auch eine intensivere Rolle der Gesundheitsämter.
4. Um zu vermeiden, dass sich auch Resistenz gegen die letzten verfügbaren Rettungsmittel gegen multiresistente Bakterien entwickelt, müsste die Verschreibung dieser Mittel Ärzten vorbehalten sein mit entsprechenden Fachkenntnissen (wie Infektiologen und medizinischen Mikrobiologen), eine Art *license to kill*. Die Aktivitäten von Infektiologen im Interesse des Allgemeinwohls müssten besser honoriert werden.
5. Medizinische Mikrobiologen müssen sich protokolliert auf die Suche nach resistenten Bakterienstämmen in von Patienten stammenden Kulturen machen. Die Einführung einer Meldepflicht für multiresistente Bakterien (im Rahmen des Gesetzes zur Volksgesundheit), wofür auch das niederländische Gesundheitsamt plädiert, ist dringend. Resistenz und Antibiotika-Gebrauch im Krankenhaus müssten Leistungs-Indikatoren werden.
6. Was den Antibiotika-Gebrauch in der Viehwirtschaft angeht, müssen wir uns Dänemark zum Vorbild nehmen, wo strenge Regeln durch eine gut gehende Überwachung eingehalten werden. Die Befürchtung, dass ohne Antibiotika Viehzucht, Nahrungsmittelproduktion und Wirtschaft in Gefahr kommen, ist nach den Erfahrungen in Dänemark völlig unbegründet. Die Zeit drängt und Behörden sowie Fachärzte auf dem Gebiet der Mikrobiologie und Infektionskrankheiten und womöglich alle Mitarbeiter im Gesundheitswesen müssen jetzt handeln, um zu vermeiden, dass nahezu jeder Patient mit einer bakteriellen Infektion ein schwieriger Patient wird.



In der Krankenhaushygiene wenden wir unsere modernen Konzepte gegen Infektion, Übertragung von Mikroorganismen von einem zum anderen Patienten, an. Diese Übertragung geschieht oft durch infizierte Hände des Krankenhauspersonals. Deshalb funktioniert Krankenhaushygiene!

Obwohl Van Diemerbroeck die Formulierung ‘pestilens seminarium’ – in der Übersetzung von Du Buisson: ‘pestilential zaat’ – gebraucht, hatte er keine Ahnung von Mikro-Organismen. Antoni van Leeuwenhoek sollte schließlich erst 1667 mit seinem Mikroskop Bakterien sehen. Man dachte in Van Diemerbroecks Zeit wohl nach über Ansteckungsgefahr durch schlechte Luft und den Gestank der Verwesung, die Pestkranke und Kadaver verbreiten. Diese Vermutung der Ansteckungsgefahr von Pest führte schon viel früher zu dem, was wir heute biologische Kriegsführung nennen würden: in Theodosia schleuderten 1346 die Belagerer aus der Mongolei Kadaver von Pestopfern über die Mauern in die Stadt. Dass die Krankheiten durch Mikro-Organismen übertragen wurden, wusste man allerdings nicht.

Bereits ein Jahrhundert vor Van Diemerbroeck gab es jemanden, der es vielleicht durchschaute: Girolamo Fracastoro war sein Name. In einem Gedicht über Syphilis postuliert er ‘semina’, Samen, die die Krankheit übertragen. Die Frage ist aber, ob er darin lebende Organismen sah. Die Beobachtungen von Belagerern, von Ärzten wie Van Diemerbroeck und Fracastoro und Forscher wie Van Leeuwenhoek trafen nicht zusammen: Es sollte bis zum neunzehnten Jahrhundert dauern, bevor die Keimtheorie entstand. Nun kann man es den genannten Männern nicht übel nehmen. Der Informationsaustausch und die Verbreitung wissenschaftlicher Kenntnisse war sehr beschränkt und sogar in den ersten Akademien der Wissenschaften, wie die Royal Society und die Leopoldina, herrschte nicht immer ein rauschendes wissenschaftliches Klima.

Aber auch in unserer Zeit des unbürokratischen Zugangs zu wissenschaftlichen Kenntnissen ist es nicht selbstverständlich, dass logische Zusammenhänge erkannt werden. Hier gilt die Äußerung eines unserer – inzwischen etwas umstrittenen – zeitgenössischen Philosophen: ‘Je gaat het pas zien als je het doorhebt’. Ein rezentes Beispiel:

In unserem Labor wurde ein Experiment mit weißen Blutkörperchen von Studenten, die einige Wochen vorher eine Impfung gegen Tuberkulose bekommen hatten, gemacht. Ihre weißen Blutkörperchen produzierten erwartungsgemäß mehr des wichtigen Abwehr-Eiweiß Interferon- $\gamma$ , wenn diese Körperchen im Labor dem Tuberkulose-Impfstoff ausgesetzt wurden. Das war zu erwarten, denn durch die Impfung war immunologisches Gedächtnis gegen Tuberkulose gebildet worden. Wir hatten jedoch nicht erwartet, dass die Körperchen auch gegen andere Auslöser (wie nicht verwandte Bakterien) mehr Interferon- $\gamma$  produzierten und dies lange nach der Impfung noch immer taten. Professor Mihai Netea erkannte dies, kontrollierte, ob es echt stimmte und vertiefte sich in die Literatur. Wie war es möglich, dass die nicht-spezifische Abwehr dieses erreichte?

Wie konnte die einfache angeborene Abwehr plötzlich besser funktionieren?

Wie er es in den vergangenen 21 Jahren immer gemacht hatte, kam er am Ende des Arbeitstages begeistert in mein Zimmer. Es erwies sich, dass dieses Phänomen bereits früher bei Mäusen beobachtet worden war und bei niedrigeren Tieren wie Insekten, Fischen und Höhlentieren (und wie wir später sahen auch bei Pflanzen)! Diese niedrigeren Tiere haben kein spezifisches Immunsystem, also ist ein bisschen Gedächtnis in der nicht-spezifischen Abwehr sehr willkommen. Aber auch Säugetiere verfügen offensichtlich darüber.

Die Wahrnehmung, dass Kinder, die gegen Tuberkulose geimpft wurden, nicht nur weniger Tuberkulose bekommen sondern auch weniger andere Infektionen, könnte gut damit zu erklären sein. Die potenzielle praktische Bedeutung dieses Phänomens - Professor Netea hat es inzwischen "trained immunity" genannt – gewinnt damit Kontur. Zur Untersuchung der "trained immunity" hat er ein Vici-Stipendium erhalten und inzwischen begreifen wir etwas mehr, wie "trained immunity" funktioniert.

"Je gaat het pas zien als je het door hebt." In der Literatur verborgen ist das Phänomen "trained immunity" zu finden. Welche Vorteile haben wir diesbezüglich im heutigen e-Zeitalter! Bis Mitte der 80er Jahre war die Suche nach Literatur sehr zeitraubend.

Wenn man einen schwierigen Patienten hatte, bei dem man mit Hilfe eines guten Lehrbuchs keine Diagnose stellen konnte, musste man sich Zeit nehmen, um in der Bibliothek die Jahrgänge des Cumulated Index Medicus nach relevanten Stichwörtern zu durchforsten. Man fand dann Titel von Artikeln, die einen vielleicht zu einer Diagnose führen konnten. Heutzutage mit Pubmed (der großen elektronischen biomedizinischen Bibliothek) und sogar mit Google erhält man mit Suchbegriffen, die sich auf den Patienten beziehen (zum Beispiel die Symptome) innerhalb einiger Sekunden Vorschläge aus der Literatur, einschließlich der Zusammenfassungen und meistens den ganzen Artikel. Weed hat dies "problem-knowledge coupling" genannt. Ein Beispiel: Ein 60-jähriger Mann kommt zum Internisten mit stets wiederkehrendem Fieber und Hautausschlag, sogenannter Urtikaria, außerdem hat er Muskelschmerzen. Im Blut wurde ein abnormales Eiweiß, ein Paraprotein, gefunden. Wenn wir auf Google oder Pubmed 'fever urticaria paraprotein' eingeben, erscheint sofort die Diagnose Syndrom von Schnitzler, eine Diagnose, von der viele Ärzte noch nie gehört haben.

Man hat untersucht, ob es möglich ist, mithilfe von Google Diagnosen zu stellen. Ärzte stellen mit Google bei mehr als der Hälfte der vorgelegten Krankengeschichten die richtige Diagnose. Laien punkten viel schlechter als Ärzte. Man braucht Kenntnisse, um gut zu suchen. Patienten muss man dieses Suchen abraten. Man kommt oft falsch aus und findet furchtbare Diagnosen, die gar nicht in Frage kommen. Übrigens: Wir wissen genau, dass Ärzte, wenn es um sie selber geht, meistens auch falsche Diagnosen stellen.

Diese Suchstrategien sind wichtig für Ärzte. Es ist also sinnvoll, dass Ärzte die Diagnosen, die sie bei schwierigen Patienten stellen, als sogenannte Fall-Berichte publizieren. Leider äußert man sich geringschätzig über diese Publikationen. Dennoch sind es diese Publikationen, aus denen nicht nur die Faszination für das medizinische Problem spricht. Vielmehr bilden gerade sie den Beginn für weitere Forschung. Professor Jan Vandenbroucke hat wiederholt darauf hingewiesen. Wir haben als Mediziner den Vorteil, dass wir die Motivation für weitere Forschung oft in Reichweite, beim kranken Mitmenschen, finden. Auch Van Diemerbroeck erkannte das.

Das Beispiel vom Schnitzler-Syndrom habe ich nicht zufällig ausgewählt. 2005 versuchten wir aus Verzweiflung bei einer Patientin mit diesem Syndrom eine Behandlung mit Anakinra. Mit spektakulärem Ergebnis. Wie erwähnt, sehen wir beim Syndrom von Schnitzler Fieberanfälle (bei unserer Patientin zwei mal in der Woche) mit unangenehmem Hautausschlag, Schmerzen und Malaise. Dr. Anna Simon, Professor Joost Drenth und ich hatten viel Erfahrung mit periodischen Fiebererkrankungen. Diese Krankheiten, bei denen sich die Entzündung gegen den eigenen Körper richtet, werden inzwischen autoinflammatorische Krankheiten genannt. Das Syndrom von Schnitzler stand damals noch nicht auf dieser Liste.

Forscher in Bethesda, London und wir hatten entdeckt, dass einige autoinflammatorische Krankheiten gut auf Interleukin-1 Rezeptor Antagonist reagieren. Interleukin-1 Rezeptor Antagonist ist ein natürlicher Entzündungshemmer, der die Wirkung des starken Entzündungsstoffes, dem Zytokin Interleukin-1 blockiert. Dieser Stoff wurde mit rekombinanter Technologie als Medikament mit dem Namen Anakinra entwickelt. Dass Anakinra - versucht als letztes Refugium - ein solch eklatanter Erfolg sein würde – nicht nur bei diesen ‘schwierigen’ Patienten sondern auch bei einer Reihe anderer Patienten mit dem Syndrom von Schnitzler – konnten wir nicht ahnen. Wir lernten dadurch auch, dass das Zytokin Interleukin-1 ein Übeltäter bei dieser Krankheit war.

Aus diesen Erfahrungen haben wir viel gelernt. Anakinra hat wenig Nebenwirkungen. Ein Nachteil ist allerdings, dass man subkutan spritzen muss und dann entstehen in der ersten Zeit unangenehme rote Flecken in der Haut. Das Mittel wirkt kurz und auch hier möchte ich den bereits genannten Philosophen zitieren: ‘Ieder voordeel heb zijn nadeel’. Obwohl der Vorteil beim Syndrom von Schnitzler deutlich ist, ist es ein Nachteil, dass Anakinra täglich eingespritzt werden muss, weil das Mittel nur kurz wirksam ist. Diese kurze Wirkung ist jedoch ein Vorteil, wenn wir Anakinra versuchsweise geben. Ermuntert durch den Erfolg beim Syndrom von Schnitzler und bei anderen autoinflammatorischen Syndromen haben wir das auch getan bei Fieberkrankheiten, bei denen nach gründlicher Untersuchung keine Erklärung gefunden wird. Wir tun dies natürlich wohlervogen und meistens in Situationen, in denen viele Ärzte hohe Dosen Prednison als Versuchsbehandlung verschreiben. Die Nebenwirkungen von Prednison sind stark und vielfältig. Damit verglichen ist Anakinra ein harmloses Mittel. Von einer Reaktion auf Prednison lernen wir wenig: viele Krankheiten reagieren darauf und wie das kommt, ist oftmals unklar. Eine gute Reaktion auf Anakinra lehrt, dass im Krankheitsverlauf Interleukin-1 eine Hauptrolle spielt. Wir sprechen inzwischen von Anakinra-responsiven Krankheiten.

Der Erfolg beim Syndrom von Schnitzler war schnell gebucht. Der Weg von ‘bedside’ nach ‘bench’ und zurück ist meistens jedoch ein langwieriger. Anfang der achtziger Jahre begann meine Faszination für ein erblich fiebriges Krankheitsbild, das wir 1984 beschrieben haben als Hyper IgD-Syndrom. 1999 wussten wir, dass der Defekt das Mevalonatkinase-Gen betraf. Fünf Jahre später wussten wir, dass Anakinra wirkt – wenn auch weniger spektakulär als beim Schnitzler-Syndrom. Mehr als 25 Jahr später verstehen wir das Krankheitsbild nicht vollständig, die Forschung wird fortgesetzt.

Es ist nicht merkwürdig, dass sich ein Arzt wie ich, der sich auf Infektionskrankheiten verlegt hat, für fiebrige Krankheiten interessiert. 1961 beschrieben zwei Koryphäen aus der amerikanischen Infektiologie, Petersdorf und Beeson das klinisch Problem ‘fever of unknown origin’ oder febris e causa ignota. Schwierige Patienten. Sie definierten es als mindestens dreiwöchiges Fieber, dessen Ursache auch nach einer Woche intensiver Suche im Krankenhaus nicht geklärt werden konnte. Wir haben in den vergangenen Jahrzehnten viele Untersuchungen gemacht nach febris e causa ignota (und ich möchte hier die Namen nennen von Dr. Lily de Kleijn und Dr. Chantal Bleeker und im Hintergrund Professor Wim Oyen und Professor Frans Corstens).

Im Laufe der Jahre sahen wir, dass der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen wir keine Erklärung für das Fieber finden konnten, nur größer geworden ist und nun beinahe 50 Prozent beträgt. Die Erklärung ist simpel: Weil wir viel mehr Möglichkeiten haben als in der Zeit von Petersdorf und Beeson, werden sehr viele Patienten nicht mehr für febris e causa ignota klassifiziert. Wir behalten die echt schwierigen Patienten übrig. Das ist eine Übung in



Bescheidenheit und eine Herausforderung. Bei beinahe der Hälfte der Patienten finden wir also ungeachtet aller unserer Möglichkeiten keine Erklärung, auch wenn wir wissen, dass es dann um ein gutartiges Krankheitsbild geht.

Ein anderes schwieriges, seltenes Krankheitsbild, das mich bereits seit 35 Jahren fasziniert, ist chronische mukokutane Candidiasis: eine rätselhafte Störung des Abwehrsystems, mit hartnäckigen Schimmelinfectionen der Haut, Nägel und Schleimhäute. Im Laufe der Jahre behandelte ich diese Patienten mit der dominanten erblichen Form mit Anti-Schimmelmitteln. Beim Forschen nach den Abwehrkräften gegen Schimmelinfectionen begriffen wir nach und nach immer besser, wie der Mensch den Schimmel *Candida* erkennt und sich dagegen verteidigt; ich muss hier die Namen Mihai Netea und Bart-Jan Kullberg nennen. Vor kurzem konnten wir dank der Forschungsergebnisse zu der Abwehrfunktion bei diesen Patienten und dank der wirksamen neuen Techniken, die auf der Abteilung Genetik zur Verfügung stehen, beweisen, dass es hier um ein defektes STAT1-Gen geht. Wir verstehen jetzt, was bei der Abwehr schief läuft und wir sehen auch neue Behandlungsmöglichkeiten. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Genetik sind wir inzwischen neuen Gendefekten von anderen schwierigen Patienten mit Abwehrstörungen auf der Spur.

Bis hierhin habe ich 'schwierige' gebraucht im Sinne von 'ein schwieriges Problem bildend'. Gibt es Patienten, die in anderem Sinn schwierig sind? Patienten mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom vielleicht? Viele Ärzte finden diese Patienten schwierig, insbesondere wenn sie sich melden mit der selbstgestellten Diagnose myalgische Enzephalomyelitis. In den vergangenen 35 Jahren fesselte es mich, wie Menschen aus dem vollen Leben, oft plötzlich, so invalide werden konnten. Durch die Äußerung dieser Verwunderung und die empathische Haltung ist es mir stets gelungen, eine gute Arzt-Patientenbeziehung aufzubauen. Natürlich war nicht jeder Patient von den Konzepten über CMS, die Professor Gijs Bleijenberg und ich mit unseren Promovierten aufgrund solider Forschung entwickelt hatten, zu überzeugen. Nächste Woche wird Bleijenberg in seiner Abschiedsrede mehr über die Müdigkeitsforschung sagen. Einen Aspekt will ich jedoch nicht unerwähnt lassen, nämlich den Schaden, den Scharlatane (auf dem Gebiet der Forschung bei der Patientenbetreuung) anrichten. Das passierte mit dem verführten Claim, dass das Virus XMRV die Ursache von CMS sei. Wir konnten dieses Virus nicht bei unseren Patienten finden, ein Grund für ausländische Kollegen, Patienten-Aktivistinnen und manche Journalisten, uns mangelnden fachlichen Könnens zu bezichtigen. Inzwischen hat sich XMRV als Laborfehler herausgestellt; Entschuldigungen hat uns noch niemand angeboten. Nicht nur Scharlatane und Kollegen, die es nicht so genau nehmen, sind besorgniserregend. In den Medien geht die Tendenz dahin – und das gilt für alle Wissenschaften – wissenschaftliche Fakten nur als eine Meinung zu betrachten. Pseudowissenschaft macht sich breit und auch der voreingenommene Laie ohne Fachkenntnisse darf eine Privatmeinung ausgiebig darlegen. Dieser Trend wird nicht leicht zu stoppen sein. Wir müssen unsere Hoffnung auf kritische, wissenschaftlich geschulte Journalisten und Kolumnisten setzen.

Der ursprüngliche Titel für diese Rede war: Kein Fokus, wohl Masse. Man kann mir fehlenden Fokus vorwerfen. Ich habe damit meinen Lehrauftrag Allgemeine Innere Medizin möglicherweise gut erfüllt. Auch in dieser Rede habe ich ein paar Mal den Fokus verlegt. Beinahe jeder, der sich eine Meinung über Wissenschaft bildet, meint, dass das nur mit Fokus gelingt. Wäre ich ein erfolgreicherer Wissenschaftler, Kliniker und Dozent gewesen mit mehr Fokus? Ich bezweifle das. Vielleicht bin ich eher ein Zehnkämpfer (wie Professor Frits van

Oostrom den allgemeinen Internisten einmal charakterisierte)? Die grundlegendere Frage ist natürlich, ob wir zum Beispiel schneller weiter gekommen wären mit der Erforschung des Hyper IgD-Syndroms oder der chronischen Mukokutanen Candidiasis mit mehr Fokus. Ich bezweifle auch das: Notwendige Techniken, um weiter zu kommen, müssen entwickelt sein, die Zeit muss reif sein. Wichtiger ist vielleicht Beharrlichkeit, denn Wissenschaft lässt sich nicht erzwingen.

Meine Damen und Herren Studenten, wir können stolz auf unseren Unterricht in Nijmegen sein, und mit Recht, da unsere Studenten Jahr in Jahr aus die besten Noten in der interuniversitären Zwischenprüfung erzielen. Mein eigener Beitrag dazu ist beschränkt gewesen. Ich schaue zufrieden zurück auf die Einführung der klinischen Problemanalyse in unserem Curriculum. Mit Professor Pieter de Vries Robbé, Professor Paul Stuyt und Dr. Cor Postma entwickelten wir diese Methode, wobei wir uns nicht so sehr darum kümmerten, wie Ärzte denken, sondern wie sie denken müssten. Wichtig für eine gute Problemanalyse ist, dass beim Patientenkontakt die richtigen Daten gesammelt und verarbeitet werden. Eine gute Anamnese und eine korrekte ärztliche Untersuchung sind dafür unentbehrlich. Ich freue mich denn auch, dass ich mit Professor Jan van der Meer das Buch 'Anamnese und ärztliche Untersuchung', das er gemeinsam mit meinem Vorgänger Professor Ab van 't Laar angefangen hatte, habe fortsetzen dürfen. Am nächsten Druck wird gearbeitet.

Weniger begeistert bin ich, zurückblickend, über die Entwicklung des Unterrichts in kleinen Gruppen: Dozenten verschlingend, begrenzt fordernd zu echtem Studieren und zu wenig inspirierend, wenig beitragend zu soliden Kenntnissen und leicht der Abnutzung unterliegend. Wir – ich bin dafür mitverantwortlich gewesen – haben zu früh und zu rigoros gute klinische Vorlesungen verabschiedet; wir taten das, bevor die Spiegelneuronen entdeckt wurden. Sie sehen dadurch zu wenig herausfordernde und schwierige Patienten. Ich würde plädieren für eine klinische Konferenz für das ganze UMC nach dem klassischen Vorbild des Massachusetts General Hospital in Boston mit einem schwierigen casus pro diagnosi.

Durch die zunehmenden Regelungen, Bürokratisierung und Probleme mit dem Unterrichtsfonds ist Ausbilder sein komplizierter und zeitaufwendiger geworden. Gut ist, dass wir bewusster ausbilden und Situationen aus der Praxis mit Nachdruck als Lehrmittel einsetzen. Mit Professor Jacqueline de Graaf als Hauptausbilderin am Steuer habe ich volles Vertrauen dazu, dass unsere Internistenausbildung tonangebend bleibt, was betrifft Erneuerung, Patientenorientiertheit, Verbundenheit mit der Wissenschaft und Ausbildungsklima. Vielleicht von diesem altmodischen Arzt noch ein Rat an Sie, Internisten in Ausbildung. Lassen Sie den Patienten nicht schwimmen, unterstützen Sie ihn oder sie bei Unsicherheiten, seien Sie deutlich und überzeugend, und vor allem: behandeln Sie den Patienten so wie Sie wollen, dass Ihnen nahestehende Menschen behandelt werden.

Ich bin hiermit zum Ende meiner Rede gekommen und möchte einige Dankesworte aussprechen. Zuallererst möchte ich den schwierigen Patienten danken für die Inspiration. Im Laufe der Jahre habe ich mit vielen Patienten eine starke Beziehung aufgebaut, wobei ich häufig vor allem als Coach oder als Ratgeber fungierte.

Isaac Newton (1643-1727) sagte 'If I have seen further, it is by standing on the shoulders of giants'. Das sind für mich natürlich die biomedizinischen Giganten aus der Geschichte, aber auch meine Lehrmeister. An erster Stelle waren das mein Vater und meine Mutter, die meinem Bruder und mir den Arztberuf durch ihr Vorbild vertraut gemacht haben. Meinen Haager und Leidener Lehrmeister-Internisten schulde ich großen Dank.

Ein besonderes Dankeswort an Charles Dinarello, meinem Mentor und gutem Freund seit 1984. Ich sage das nicht auf Englisch, denn er versteht inzwischen genügend Niederländisch. Ich werde hier nicht verweilen bei allem, was er mich lehrte.

Die Monate, die er derzeit jährlich in Nijmegen verbringt, sind für uns eine enorme Bereicherung.

Ich möchte dem Kollegium der Radboud Universität Nijmegen und dem Vorstand des UMC danken für Vertrauen, Unterstützung, Freundschaft und Zeichen der Anerkennung. Ich bin mir davon bewusst, dass ich vielleicht in die Kategorie 'schwierige Hochschullehrer' gehöre. Mit zu Vielen, als dass ich sie mit Namen nennen könnte, habe ich an dieser Universität und in unserem UMC in den vergangenen 24 Jahren in großer Harmonie zusammengearbeitet. Ich bin dankbar dafür. Dazu gehören auf jeden Fall meine 74 Promovierten.

Eine besondere Periode waren die sechs Jahre im Präsidium der KNAW (Königlich Niederländische Akademie der Wissenschaften). Das Präsidium Van Oostrom und das Präsidium Dijkgraaf waren enorme intellektuelle Herausforderungen (so wie auch der Vorsitz der Abteilungssitzung Naturwissenschaft stets eine Herausforderung war); ich blicke dankbar auf die großartige Chemie, die Kameradschaft und Freundschaft in diesen Präsidien. Meine KNAW-Periode war gut investierte Zeit, aber auch zeitraubend.

Ich hatte dadurch weniger Zeit für die Klinik für Innere Medizin und ich bin allen in der Klinik dankbar, dass sie das – manchmal mit ein bisschen Murren gegenüber dem Sekretariat – ermöglicht haben. Es gelang dank der Tatsache, dass wir eine phantastische Klinik haben. Durch gemeinsame harte Arbeit können wir in allen Kernaufgaben exzellieren und uns mit jeder Klinik für Innere Medizin im Land messen. Ab 1992 übernahm ich diese phantastische Klinik von Professor Ab van 't Laar. Ich habe versucht seinen Führungsstil 'zurückhaltende Führerschaft' fortzusetzen. Ich bezweifle, dass das gelungen ist. Mein damaliges Vorhaben, alle Universitätsdozenten der Klinik zum Professor zu machen, ist gut gelungen und das bedeutet, dass wir ein Schiff mit vollen Segeln haben. Ich möchte den Leitern der Fachbereiche und Hochschullehrern danken für ihren Einsatz, Hilfe und Freundschaft: Jacques Lenders, Anton Stalenhoef, Jacqueline de Graaf, Gerard Rongen, Cees Tack, André van der Ven, Bart-Jan Kullberg, Mihai Netea. Dasselbe Dankeswort möchte ich an die übrigen Internisten der Klinik richten. Auch die Hochschullehrer, die uns inzwischen wegen Emeritierung (Theo Thien, Jos Lutterman, Wil Dolmans, Paul Stuyt) oder wegen eines höheren Amtes (Frank Gribnau, Paul Smits) verließen, möchte ich danken für die lange Zusammenarbeit.

Auch Anita van Rossum, Berry Driessen und allen anderen Pflegekräften spreche ich meinen herzlichsten Dank aus.

2008 bekamen wir dank Emile Lohman eine neue UMC-Struktur, eine Meisterleistung, die den Kliniken neue Möglichkeiten eröffnete. Ein absoluter Segen war der eigene Betriebsleiter, vor allem, weil wir Fons Verstralen bekamen.

Fons, wenn wir dich ab 1992 gehabt hätten, würden wir jetzt in noch besserem Fahrwasser sein. Ich übernahm die Klinik 1992 mit einem beträchtlichen finanziellen Defizit und habe immer gesagt, dass ich die Klinik auch so hinterlassen werde. Das schaffte Ruhe. Mit dir wird es jedoch nicht gelingen, die Klinik mit einem Defizit zurückzulassen. Du bist ein Ass in Finanzen und Verwaltung (von mir hast du noch etwas mehr verwaltungstechnischen Mut gelernt); du bist auch ein guter Freund geworden. Unsere Geschäftsführung hätte nicht funktionieren können ohne den kritischen Beitrag des stellvertretenden Klinikleiters Professor Jacques Lenders. Jacques, deine gradlinige Qualitätsüberwachung, verbunden mit einem unbezähmbaren Arbeitsethos, dein

Temperament, deine ausgesprochene Meinung und deine Vorbildfunktion als Arzt sind es, dass die Klinik dich sehr vermissen wird nach November!

Unter der Leitung unseres vorigen Dekans Frans Corstens wurde die Organisation und die Finanzierung der Forschung im UMC neu gestaltet. Sie können das im Einzelnen in seiner Abschiedsrede nachlesen.

Ich hatte das Vorrecht als Direktor des Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity, N4i, zum Forschungsrat zu gehören und mit dem Dekan und den anderen Forschungsdirektoren die Forschungsstrategie zu bestimmen. Ich möchte Dr. Nathalie Bovy danken, die mich als Referentin ausgezeichnet unterstützt hat und uns kürzlich durch die Zwischenvisitation lotste.

Der Erfolg unserer eigenen Forschung ist Vielen zu verdanken. Einige habe ich bereits genannt. Insbesondere danke ich Dr. Leo Joosten, Leiter unseres Labors Experimentelle Medizin, der mit Professor Mihai Netea ein wertvolles Gespann bildet.

Ich möchte an dieser Stelle auch allen Chemotechnikern danken, im besonderen Johanna van der Ven-Jongekrijg, Trees Jansen, Liesbeth Jacobs und Ineke Verschueren, ohne die keine Zytokinenforschung stattgefunden hätte.

Jahrelang war unser Labor in den Keller des NIG-Gebäudes gepfercht. Wir wurden immer wieder vertröstet mit der Inaussichtstellung besserer Räumlichkeiten.



Abbildung 1. Geranie (Aquarell von JWM van der Meer, 1960)

Seit 2011 haben wir ein phantastisches, renoviertes Labor auf der zweiten Etage (ich möchte hier wiederum Professor Frans Corstens nennen). Ich bin glücklich, auch nach diesem Tag bei der Forschung einbezogen zu bleiben.

Ohne ein fachmännisches Sekretariat ist eine Klinik hilflos. Ich möchte Miriam Wolthuis und dem ganzen Team danken für den Einsatz. Dank an Patricia Renkens-Broekman für die fachmännische Unterstützung für die Internistenausbildung.

Mit einem überfüllten Terminkalender ist ein zuverlässiger Personal Assistant, die nicht genau weiß, wann die Arbeitszeit vorbei ist, gold wert. Geeralien Derksen-Willemsen hat mein Leben echt unterstützt und ungeheuer viel Zeit für meinen Abschied aufgewendet. Mein Dank ist nicht in Worte zu fassen.

Wie soll es weiter gehen? Die Zukunft der Klinik ist sonnig. Ich schätze es sehr, dass die Berufungskommission für meinen Nachfolger Professor Jan Smit aus Leiden vorgeschlagen hat.

Lieber Jan, in den letzten Monaten bist du schon

wöchentlich in Nijmegen gewesen, um dich vorsichtig einzuarbeiten. Wir freuen uns auf dein Kommen. Es ist auch sehr positiv, dass unsere Klinik bei deinem Dienstantritt mit der Endokrinologie fusionieren wird. Für beide Fachrichtungen eine positive Wahl; ich danke Professor Ad Hermus für seinen Einsatz.

Herr Rektor, nachdem ich mit 13 eine Geranie aquarellierte, sind mir diese völlig gleichgültig. Sie brauchen sich also keine Sorgen zu machen.

Es gibt noch viel Interessantes zu tun in der Wissenschaft, in der Lehre, in der Medizin und in der Kunst. Ich werde mich nicht langweilen.

Liebe Mechtilde, unser gemeinsames Leben seit dem Golfe de Santa Manza ist gekennzeichnet durch großes Glück; ich bin dir unaussprechlich dankbar für deine Liebe, Stütze und Geduld in den zurückliegenden Jahren. Ich freue mich sehr auf die Jahre, die noch vor uns liegen.

Es wird viel gewarnt vor später Elternschaft und strikt medizinisch ist das auch wahr.

Es ist jedoch ein Segen, noch immer relativ junge Kinder zu haben, Kinder, die uns sehr viel Freude machen und auf die wir sehr stolz sein können. Hanna und Jonathan, ihr macht unser Leben ungeheuer wertvoll!

Ich habe gesprochen.